



## Casos clínicos

# Deficiencia de cobalamina C de inicio temprano: presentación de caso clínico

## *Early onset cobalamin C deficiency: clinical case presentation*

Verónica Bindi

Médica, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Hernán Eiroa, Médico, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Carlos Rugilo, Médico neurólogo, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Yeny Blanco, Médica, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

**Abstract**

*Cobalamin C (CblC) deficiency is an autosomal recessive disorder caused by mutations of the MMACHC gene that results in impaired synthesis of the methylcobalamin and adenosylcobalamin co-factors. This brings an impaired conversion of dietary cobalamin and therefore dysfunction of two key enzymes generating hyperhomocysteinemia, hypomethioninemia and methylmalonic aciduria. It is the most common intracellular metabolism disorder of cobalamin. The early clinical form is the most frequent disorder and appears as a multisystemic disease with developmental delay, failure to thrive, and ocular, renal and hematological involvement during the first year of life. The thromboembolic events are associated with small vessel involvement, generating thrombotic microangiopathy responsible for renal involvement and pulmonary thromboembolism. The late-onset form is characterized by leukoencephalopathy, psychiatric disorders, subacute degeneration of the spinal cord, and thromboembolic events of medium to large vessels. The treatment currently available increases the survival of the patient and improves growth, neurological manifestations, biochemical, hematological profile and hydrocephalus. We present the neonatal debut of a case of CblC deficiency that appeared as a multisystem disease with initial neurological, ocular and hematological manifestations. The onset of symptoms was acute, a characteristic that is not frequent in CblC. The patient started treatment early, but in an unsatisfactory fashion, which led to increased neurological deterioration. Due to MRI images performed during the evolution of his condition, a superior and transverse sagittal sinus thrombosis, a rare manifestation of the disease, was observed.*

**Resumen**

La deficiencia de cobalamina C (CblC) es un defecto autosómico recesivo causado por la mutación del gen *MMACHC*, que resulta en la síntesis alterada de los cofactores metilcobalamina y adenosilcobalamina. Esto trae aparejado una disfunción de dos enzimas claves, lo cual genera hiperhomocisteinemia, hipometioninemia y aciduria metilmalónica. La presentación clínica de la deficiencia de CblC es heterogénea, y varía desde las formas de inicio temprano graves y potencialmente mortales, hasta los fenotipos más leves de inicio tardío. La forma clínica temprana es la más frecuente y se manifiesta como una enfermedad multisistémica, con restricción del desarrollo, restricción del crecimiento y alteraciones oculares, renales y hematológicas durante el primer año de vida. Las manifestaciones tromboembólicas están asociadas con el compromiso de pequeños vasos, lo que causa microangiopatía trombótica, responsable de compromiso renal y de tromboembolismo pulmonar. La forma tardía se caracteriza por leucoencefalopatía, trastornos psiquiátricos, degeneración subaguda de la médula espinal y eventos tromboembólicos de medianos o grandes vasos. El tratamiento disponible actualmente aumenta la supervivencia de la enfermedad y mejora el crecimiento, las manifestaciones neurológicas, el perfil bioquímico y hematológico y la hidrocefalia. Presentamos el debut neonatal de un caso de deficiencia de CblC que se manifestó con compromiso inicial neurológico, ocular y hematológico. El comienzo de los síntomas fue agudo, característica que no es frecuente en la deficiencia de CblC. El tratamiento se inició tempranamente, pero en forma insatisfactoria, con evolución de deterioro neurológico. En la evolución de su enfermedad en las imágenes de resonancia magnética, se puso de manifiesto trombosis de los senos sagital superior y transversos, una rara manifestación de la deficiencia de CblC.

**Acceda a este artículo en siicsalud**[www.siicsalud.com/dato/casiic.php/159788](http://www.siicsalud.com/dato/casiic.php/159788)

Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

[www.dx.doi.org/10.21840/siic/159788](http://www.dx.doi.org/10.21840/siic/159788)**Introducción**

La vitamina B12 (cobalamina) es un complejo orgánico soluble que es esencial para microorganismos y animales. Aunque la utilización de la cobalamina está ampliamente distribuida entre los seres vivos, su síntesis parece limitarse a unas pocas arqueas y eubacterias seleccionadas. Quizás esto se deba a que la síntesis de cobalamina es muy compleja, ya que implica más de 25 pasos, que pueden realizarse de forma aerobia (genes *cob*) o anaerobia (genes *cbi*). En los seres humanos, la cobalamina es provista por productos lácteos y por la carne.<sup>1</sup>

La cobalamina es un cofactor del metabolismo de la homocisteína y de aminoácidos ramificados. En células de mamífero

ros, la cobalamina exógena es convertida en metilcobalamina y adenosilcobalamina, cofactores de metionina sintasa y metilmalonil CoA mutasa, respectivamente.<sup>1</sup>

La aciduria metilmalónica combinada con homocistinuria tipo cobalamina C (CblC) es un error congénito del metabolismo intracelular de la cobalamina, que se presenta con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Fue descrita por primera vez en 1969 en un niño con compromiso neurológico, que falleció a las 8 semanas de vida.<sup>2</sup>

La vitamina B12, una vez ingerida, es absorbida en el íleon por medio de su unión a transcobalamina II, luego ingresa al lisosoma para su degradación proteolítica y es liberada a la célula en forma de Cbl(III) para ser reducida a Cbl(II). Los defectos del metabolismo intracelular de la Cbl se categorizan según su grupo de complementación; la función alterada del producto *MMACHC* (grupo C) radica en la falta de reducción a Cbl(II), lo que genera un defecto en los intermediarios adecuados para la síntesis de coenzimas.<sup>1</sup>

Datos obtenidos de países donde esta enfermedad se incluye en los programas de pesquisa neonatal (detección de C3 o metionina), sugieren una incidencia de 1 por cada 100 000 nacidos vivos.<sup>3</sup>

Es el trastorno genético más frecuente del metabolismo intracelular de la vitamina B12, causado por mutaciones del gen *MMACHC* localizado en el cromosoma 1p34.1. Existen más de 50 mutaciones conocidas que causan la enfermedad. Existe correlación genotipo-fenotipo que puede predecir la gravedad, dependiendo de la estabilidad del ARN mensajero y de la función residual de la proteína. La más frecuente es c.271dupA (40%), que produce un desplazamiento en el marco de lectura.<sup>4</sup> La secuenciación del gen *MMACHC* es más rentable y requiere menos tiempo que el análisis de complementación para confirmar el diagnóstico. Tiene más de un 95% de posibilidades de identificar la mutación.<sup>5</sup>

La presentación clínica de la deficiencia de CblC es heterogénea, y varía desde las formas multisistémicas de inicio temprano graves y potencialmente mortales, hasta los fenotipos más leves de inicio tardío.

Se describen clásicamente tres formas de presentaciones según la clínica y la edad de diagnóstico: prenatal, infantil (temprana) y tardía.<sup>6,7</sup> La forma prenatal se manifiesta como restricción del crecimiento intrauterino, microcefalia, enfermedad cardíaca congénita y dimorfismos faciales. La forma infantil (la más frecuente) se caracteriza por restricción/regresión del desarrollo, microcefalia, hipotonía, dificultades para alimentarse, anomalías hematológicas y oftalmológicas, y microangiopatía trombótica crónica. La forma tardía se caracteriza por leucoencefalopatía, trastornos psiquiátricos, degeneración subaguda de la médula espinal (incontinencia, marcha inestable y debilidad en miembros inferiores) y eventos tromboembólicos (trombosis venosa recurrente, tromboembolismo pulmonar).

La sospecha clínica de deficiencia de CblC debería llevar a la solicitud de análisis de ácidos orgánicos en orina, ácido metilmalónico en plasma, homocisteína total plasmática, aminoácidos plasmáticos y un perfil de acilcarnitinas.

El aumento de ácido metilmalónico en plasma y homocisteína total plasmática, cistationina y metionina baja es el patrón bioquímico clásico de la CblC y los otros defectos proximales del metabolismo de la cobalamina intracelular (CblD y CblF). El ácido metilmalónico, el 2-metilcitrato y la propionilcarnitina (C3) reflejan la producción de adenosilcobalamina y la actividad de la metilmalonil-CoA mutasa, mientras que la homocisteína, la metionina plasmática y la cistationina son indicadores útiles de la producción de metilcobalamina y la función de la metionina sintasa.

Los niveles de vitamina B12 son normales y siempre deben ser medidos inicialmente para descartar deficiencia nutricional, congénita, trastornos de la absorción de vitamina B12 y CblF.<sup>7</sup> Las pruebas bioquímicas especializadas proporcionan medios

para monitorizar la enfermedad. Deben solicitarse estas determinaciones durante la fase aguda de la enfermedad, con cada intervención terapéutica o fluctuación clínica y durante los episodios de crecimiento rápido. No hay consenso sobre los objetivos de los niveles de estos metabolitos, pero se sabe que niveles bajos de metionina y elevados de homocisteína pueden ser perjudiciales.<sup>8</sup>

Los objetivos son mejorar las manifestaciones clínicas, normalizar la metionina sérica y reducir tanto la homocisteína como el ácido metilmalónico lo antes posible. Se debe proporcionar una ingesta calórica acorde y una adecuada hidratación. El tratamiento con hidroxicobalamina y betaina debe iniciarse tan pronto como exista una sospecha de enfermedad, sin esperar las pruebas de confirmación, y después de determinar los metabolitos plasmáticos basales y los niveles de vitamina B12.<sup>6</sup>

El tratamiento aumenta la supervivencia de la enfermedad y mejora el crecimiento, las manifestaciones neurológicas y nefrológicas, el perfil bioquímico y hematológico y la hidrocefalia. Los objetivos terapéuticos en pacientes con deficiencia de CblC deben centrarse en la normalización de los parámetros bioquímicos, en la mayor medida posible. La hidroxicobalamina y la betaina han demostrado eficacia para controlar los parámetros metabólicos, y por tener efectos sinérgicos.<sup>6,7</sup>

La hidroxicobalamina debe iniciarse ni bien se sospecha esta entidad, ya que mejora los parámetros bioquímicos, hematológicos, neurológicos y el crecimiento. La única forma de administración con eficacia probada es la parenteral.<sup>9</sup> La dosis inicial es de 1 mg parenteral diariamente en neonatos (suponiendo un peso corporal de 3 kg, la dosis es de 0.3 mg/kg/día). La determinación de las dosis óptimas y los intervalos entre inyecciones se ve obstaculizada por una gran variación en las características del paciente.<sup>10</sup>

Algunos informes recientes sugieren que las dosis más altas de hidroxicobalamina (niveles en plasma cercanos a 1 000 000 pg/ml) pueden proporcionar mejor control metabólico, mientras que el aumento de la dosis parece ser eficaz, según varios informes. Por ello, se debe valorar cada paciente de forma individual, en función de la respuesta metabólica, la dosis y la frecuencia en la administración. Es posible que la progresión de las complicaciones en pacientes con deficiencia de CblC surja, en parte, porque no se administra suficiente hidroxicobalamina, ya que este es un componente crítico del régimen de tratamiento.<sup>10,11</sup>

La betaina es un derivado de la colina y es un potente donante del grupo metilo involucrado en el proceso de remetilación de la homocisteína a metionina por medio de la betaina-homocisteína metiltransferasa en el hígado, evitando así la vía dependiente de metilcobalamina. La betaina se administra oralmente, en una dosis de 250 mg/kg/día en niños, y disminuye los niveles de homocisteína a expensas de un aumento de la metionina. Se ha informado que niveles excesivamente altos de metionina pueden conducir a edema cerebral.

Los informes publicados no pudieron demostrar o excluir un efecto beneficioso o perjudicial de la carnitina oral y el ácido fólico/fólico como terapia complementaria en pacientes con deficiencia de CblC. La dieta baja en proteínas no ha demostrado efectos favorables, incluso las fórmulas bajas o libres de metionina están contraindicadas. La metionina es esencial en pacientes con defectos de remetilación, y sus niveles plasmáticos deben mantenerse en el rango normal.

Se ha señalado que, a pesar de la mejoría de los parámetros metabólicos en la forma temprana, es posible la aparición de complicaciones graves, como restricción del desarrollo y pérdida visual progresiva. Incluso si el estado neurológico se estabiliza o mejora con la terapia, las secuelas son notorias en una gran proporción de pacientes, en especial en aquellos que no recibieron tratamiento suficiente.<sup>8</sup> Los síntomas hematológicos y la falta de crecimiento generalmente se resuelven con terapia.

El fenotipo de inicio tardío tiene un resultado más favorable que la deficiencia de CblC de inicio temprano, pero aún se asocia con secuelas residuales, como dificultades de aprendizaje, síntomas neuroconductuales, vejiga neurogénica y alteraciones de la marcha.<sup>8,12</sup>

La trombosis de los senos venosos cerebrales es una forma rara de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico en la infancia. La incidencia es de 0.67 casos por 100 000 niños, lo que representa del 0.5% al 1% de todos los ACV.<sup>13</sup> Hoy en día puede diagnosticarse en forma más precisa por medio de resonancia magnética nuclear (RMN) o angio-resonancia magnética. La anticoagulación es la primera línea de tratamiento. Los factores de riesgo para esta entidad pueden dividirse en: adquiridos (cirugía, trauma, puerperio, infecciones y deficiencia de folato o vitamina B12) y genéticos (trombofilias). El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y se confirma a través de imágenes. La clínica se basa en dos categorías, según el mecanismo o la disfunción neurológica: 1) relacionada con el aumento de la presión intracraneana atribuible al drenaje venoso deficiente; 2) relacionada con daño focal cerebral por infarto/hemorragia venosa.

Los síntomas pueden ser graduales y no son específicos. El 90% de los pacientes se presenta con cefalea. Otros síntomas menos frecuentes incluyen hemiparesia, afasia, diplopía, convulsiones y coma.<sup>14</sup>

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo para trastornos neurovasculares y cardiovasculares, esto incluye trombosis venosa profunda y ACV. En metanálisis recientes se ha descrito que, además, es un factor de riesgo independiente para trombosis de senos venosos.<sup>14</sup>

Las causas genéticas de hiperhomocisteinemia incluyen deficiencia de factor V de Leiden, proteína C o S, y deficiencia de cistationina beta sintasa, metionina sintasa y metilentetrahidrofolato reductasa. Ha sido ampliamente informada la aparición de trombosis de los senos venosos cerebrales en estados de hiperhomocisteinemia, como en la deficiencia de cistationina beta sintasa,<sup>15-18</sup> pero, a pesar de que fisiopatológicamente es posible su aparición, no está descrita con frecuencia en la deficiencia de CblC.

Las complicaciones tromboembólicas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Esto incluye trombosis venosa recurrente, trombosis pulmonar, *cor pulmonale* y microangiopatía trombótica. La mayoría han sido comunicadas en la forma tardía de la enfermedad.<sup>9</sup>

La fisiopatología de la deficiencia de CblC está relacionada con la acumulación de ácido metilmalónico y homocisteína, y con la deficiencia de metionina.

La acumulación de ácido metilmalónico puede contribuir activamente a la disfunción neurológica durante los ataques de encefalopatía aguda, pero también podría actuar como una sustancia neurotóxica crónica. Sus metabolitos relacionados, como ácido 2-metilcitrónico, puede alterar el metabolismo energético mitocondrial en el sistema nervioso central y, también, inducir daño celular excitotóxico secundario.<sup>19</sup>

La hiperhomocisteinemia genera daño en diferentes sistemas biológicos. Además de la deficiencia de CblC, todas las enfermedades hereditarias que causan una elevación grave de la homocisteína se asocian con deterioro cognitivo y neurológico.

Los efectos de la homocisteína en la inducción de daño vascular incluyen el aumento del estrés oxidativo por medio de la formación de especies reactivas de oxígeno, el incremento de los factores protrombóticos XII y V, la estimulación de las vías proinflamatorias y de la peroxidación lipídica, y la estimulación y proliferación de las células del músculo liso vascular.<sup>20,21</sup>

La hiperhomocisteinemia causa disfunción endotelial por la disminución de la disponibilidad del vasodilatador óxido nítrico. Además, existe un estado de hipercoagulabilidad por inhibición de la agregación plaquetaria. La hipometioninemia genera daño en el endotelio de los pequeños vasos.<sup>21</sup>

Las complicaciones tromboembólicas son una causa importante de morbimortalidad. Esto incluye trombosis venosa recurrente, trombosis pulmonar y cerebrovascular. La hiperhomocisteinemia por encima de 45  $\mu\text{mol/l}$  se asocia con la aparición de complicaciones vasculares. Con tratamiento apropiado, la incidencia de tromboembolismo puede reducirse, como se describe en las formas tardías.<sup>8,12</sup>

En la deficiencia de cistationina beta sintasa, la hiperhomocisteinemia se acompaña de una elevación de la metionina, y el compromiso del sistema vascular suele caracterizarse por ataques tromboembólicos, en su mayoría localizados en grandes vasos venosos.

En condiciones hereditarias que causan hiperhomocisteinemia con hipometioninemia (deficiencia de CblC, D, F, MTHFR), el sistema vascular parece ser mayormente afectado a nivel de pequeños vasos arteriales. Cabe destacar que el síndrome urémico hemolítico y la hidrocefalia, que representan signos característicos de la deficiencia de CblC, y otras afecciones con hiperhomocisteinemia e hipometioninemia, nunca se han notificado en la deficiencia de cistationina beta sintasa. Se ha propuesto como hipótesis que la localización y el tipo de daño vascular podrían depender de otros factores como los niveles de metionina.<sup>12,22</sup>

Las anomalías imagenológicas asociadas con la forma temprana de deficiencia de CblC descritas son atrofia cerebral difusa, cambios en la sustancia blanca supratentorial, lesiones en los ganglios basales e hidrocefalia.<sup>23,24</sup>

Presentamos un caso clínico de deficiencia de CblC que debutó en forma sobreaguda en el período neonatal, con progresión del cuadro neurológico. En la etapa final de la enfermedad, en las imágenes se puso de manifiesto trombosis venosa cerebral, pocas veces informada en la literatura.

### ■ Caso clínico

Paciente de sexo femenino, primera hija de una pareja sana, no consanguínea. Durante el embarazo y el parto no se presentaron complicaciones. Nació a término, con un peso adecuado para la edad gestacional. Al tercer día de vida comenzó con vómitos, rechazo del alimento y succión débil. Al examen físico presentaba hipotonía generalizada y letargia. El análisis de laboratorio mostraba acidosis metabólica con anión restante elevado, cetonuria, leve hiperamoniemia (220  $\mu\text{g/dl}$ ; valores normales [VN]: 120  $\mu\text{g/dl}$ ) e hiperlactacidemia (6.5 mmol/l; VN: hasta 2 mmol/l). El hemograma revelaba 3740 glóbulos blancos, con 490 neutrófilos totales y 11.5 g de hemoglobina (neutropenia y anemia).

Estas manifestaciones clínicas y bioquímicas orientaban a descartar sepsis precoz del neonato y enfermedades metabólicas. Los estudios para sepsis fueron negativos. Las muestras fueron derivadas para ser procesadas en un laboratorio especializado.

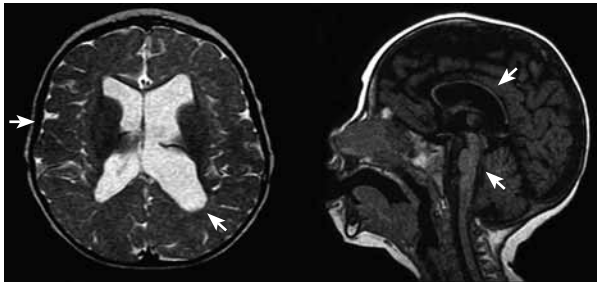
El análisis cuantitativo de aminoácidos plasmáticos reveló glicina elevada (45  $\mu\text{mol/dl}$ ; VN: 10-34  $\mu\text{mol/dl}$ ); en las acilcarnitinas, elevación de propionilcarnitina (12  $\mu\text{M}$ ; VN: 0.4-2.5  $\mu\text{M}$ ), y en los ácidos orgánicos semicuantitativos, presencia de ácido láctico, ácido metilmalónico y ácido 2-metilcitrónico. Las determinaciones de vitamina B12 y folato eran normales (vitamina B12: 1033 pg/ml; VN: 145-914 pg/ml; folato: 37 ng/ml; VN > 6 ng/ml). El laboratorio no contaba con las determinaciones de carnitina total y libre, ni de homocisteína, por lo que estas determinaciones no estaban disponibles inicialmente.

Comenzó el tratamiento de emergencia inicial: ayuno proteico, flujo elevado de glucosa de 10 mg/kg/min, administración de carnitina de 100 mg/kg/día e hidroxibalamina de 1 mg intramuscular (IM) diaria. Además, comenzó a recibir sustituto proteico libre de aminoácidos propiogénicos ante la sospecha de aciduria metilmalónica por deficiencia de metilmalonil CoA-mutasa. Con estas medidas se logró la estabilidad clínica y bioquímica y fue trasladada a nuestro centro

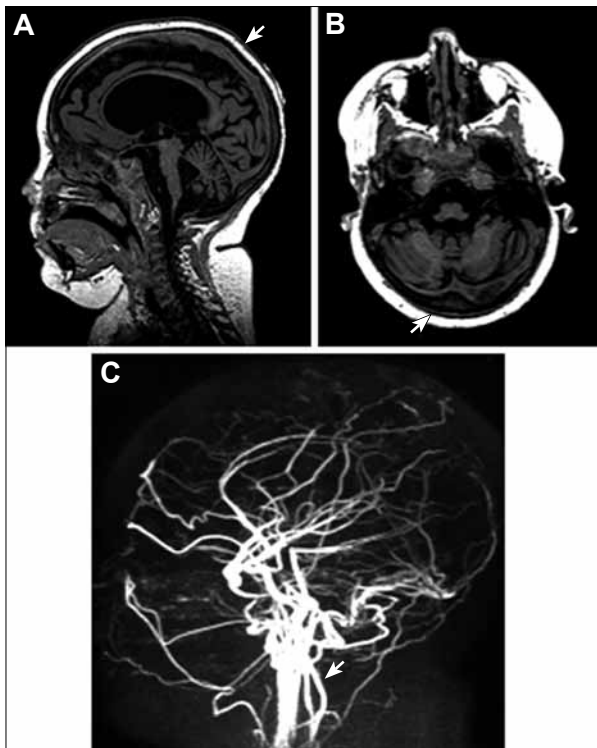
4 semanas más tarde. Al examen físico se observaban dismorfías: *filtrum* plano, orejas grandes y bajas y signos nutricionales carenciales; hipotonía a predominio axial y falta de seguimiento visual. En la antropometría: detención de curva de crecimiento y microcefalia. En el análisis de laboratorio presentaba ausencia de ácido metilmalónico en orina y propionilcarnitina normal, así como aminoácidos esenciales deficientes, principalmente metionina.

El examen oftalmológico revelaba maculopatía bilateral. La sumatoria de perfil clínico, bioquímico y alteraciones oculares condujo al diagnóstico de deficiencia de CblC. Esto se confirmó con análisis molecular del gen *MMACHC*, que reveló homocigosis para c.271dupA, la mutación más frecuente y asociada con el fenotipo de comienzo temprano.<sup>5</sup>

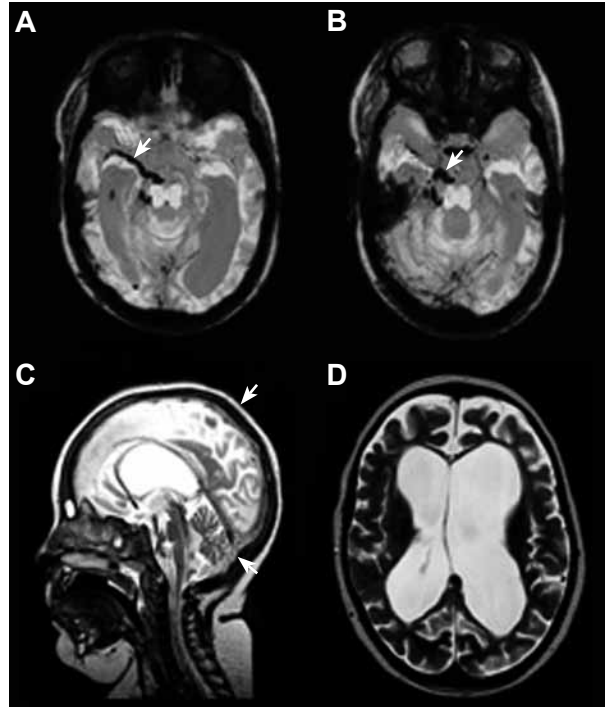
Por lo tanto, se instauró el tratamiento para esta enfermedad: hidroxycobalamina IM 1 mg/día, ácido fólico 5 mg, levocarnitina 100 mg/kg/día, proteínas 2 g/kg/día y betaína 250 mg/kg/día. El laboratorio mostraba valores elevados de los metabolitos: ácido metilmalónico plasmático 642  $\mu\text{mol/l}$  (VN: hasta 104  $\mu\text{mol/l}$ ) y homocisteína plasmática 51  $\mu\text{mol}$  (VN: 4.4 a 13.6  $\mu\text{mol}$ ).



**Figura 1.** Niña de 2 años con deficiencia de CblC. Corte axial en secuencia T2 y corte sagital en secuencia T1. Se observa leve dilatación de los espacios subaracnoideos corticales en ambos hemisferios, ventriculomegalia e hipoplasia del cuerpo calloso y del tronco encefálico.



**Figura 2.** A y B. Niña de 3 años con deficiencia de CblC. Corte sagital y axial en secuencia T1 sin contraste; se observa aumento de señal a nivel del seno sagital superior y ambos senos transversos, compatible con trombosis. C. Angio RM TOF (Time of Flight) 3D; se observa ausencia de señal de flujo del seno sagital superior y de ambos senos transversos compatible con trombosis y circulación colateral.



**Figura 3.** Niña de 3 años con deficiencia de CblC. A y B. Corte axial en secuencia Fase-SWIp; se observan estructuras vasculares con vacío de señal de flujo (probable circulación colateral). C y D. Corte sagital y axial en secuencia T2, se observa mayor ensanchamiento de los espacios subaracnoideos corticales bihemisféricos, hidrocefalia supra e infratentoria y dilatación de los surcos interfoliares de ambos hemisferios cerebelosos con respecto al estudio previo.

Debido a la escasa respuesta clínica y bioquímica, se revisaron aspectos relacionados con el cumplimiento del tratamiento. Se detectaron dificultades en el abastecimiento de hidroxycobalamina y betaína. La administración de hidroxycobalamina era errática, sin que se pudiera cuantificar el tiempo de administración efectiva como se había prescrito, y no se implementó el uso de betaína.

La niña evolucionó con deterioro neurológico progresivo (hipotonía, restricción en el desarrollo psicomotor, microcefalia, convulsiones, restricción del crecimiento y nistagmo). A los dos años se realizó una RMN cerebral, con gadolinio y sin este (Figura 1), en la que se demostró hipoplasia del cuerpo calloso, atrofia cerebral y del tronco e hidrocefalia tetra ventricular.

A los 3 años fue hospitalizada por insuficiencia respiratoria secundaria al virus de la influenza y falleció. Durante esta internación se efectuó una RMN de cerebro (Figuras 2 y 3) en la que se puso de manifiesto el empeoramiento de las lesiones antes descritas, mientras que en la angiografía cerebral, se observó trombosis de los senos sagital superior y transversos.

## ■ Discusión

En este informe describimos el debut neonatal de un caso de deficiencia de CblC que se manifestó como una enfermedad multisistémica, con compromiso inicial neurológico, ocular y hematológico. El inicio de los síntomas fue agudo, característica que no es frecuente en la deficiencia de CblC.

El compromiso neurológico presenta un amplio espectro clínico, pero la mayoría se manifiesta como retraso en la mielinización, microcefalia, convulsiones y retraso psicomotor. El compromiso ocular se manifiesta en forma de maculopatía, retinitis pigmentaria y atrofia óptica, lo cual interfiere aún más en las funciones cognitivas.<sup>5-8</sup>

Como se describe en informes de pacientes, está demostrado que el tratamiento aumenta la supervivencia de la enfermedad y mejora el crecimiento, así como las manifestaciones neurológicas y nefrológicas, el perfil bioquímico y hematológico y la hidrocefalia.

Sin embargo, a pesar de un tratamiento adecuado iniciado de manera temprana, los pacientes pueden tener complicaciones oftalmológicas y neurocognitivas.<sup>6,7</sup>

Este grupo de enfermedades son contempladas en otros países dentro de los programas de pesquisa neonatal.<sup>3</sup> Los beneficios de la detección temprana se basan en el aumento de la supervivencia y la prevención de complicaciones graves (síndrome urémico hemolítico, alteraciones hematológicas e hidrocefalia).

La detección neonatal y el tratamiento combinado con hidroxocobalamina y betaína han demostrado el aumento de la supervivencia y la prevención de las complicaciones. La restricción proteica, el ácido fólico y la carnitina no parecen ser beneficiosos.<sup>25</sup>

La evolución de las imágenes del sistema nervioso central se correlacionan con el deterioro clínico: al inicio, se pone de manifiesto edema de la sustancia blanca, con compromiso de fibras en U, y, con el tiempo, aumento de los espacios subaracnoideos e hidrocefalia. En este caso, la resonancia refleja una etapa avanzada de la enfermedad ya que no contamos con imágenes previas al tratamiento.

La fisiopatología de estas lesiones se basa en la hipometilación por la disminución de la disponibilidad de metionina que, como consecuencia, conlleva a depleción de la S-adenosilmetionina, principal dador de grupos metilo en el sistema nervioso central para la síntesis de fosfolípidos, con posterior desmielinización.

Los niveles de homocisteína mayores de 45  $\mu\text{mol/l}$  se asocian con la aparición de daño vascular. Su exceso produce superóxido y peróxido de hidrógeno, incremento de factores protrombóticos e inflamatorios, con posterior generación de daño endotelial y obstrucción.<sup>8,12</sup>

La enfermedad tromboembólica se encuentra descrita en la deficiencia de cistationina beta sintasa y metilentetrahidrofolato reductasa, y en otros cuadros asociados con hiperhomocisteinemia, como la deficiencia nutricional de vitamina B12.<sup>12,22</sup> Se postula que la aparición de tromboembolismo venoso cerebral se relaciona con el mal control metabólico crónico en

este informe. De todas maneras, esta es una complicación poco comunicada. En la forma temprana de deficiencia de CblC existen informes asociados con el compromiso de pequeños vasos, lo cual genera microangiopatía trombótica, responsable del compromiso renal y el tromboembolismo pulmonar.<sup>9</sup>

La trombosis de los senos venosos cerebrales se manifiesta en edades tempranas con síntomas como convulsiones, disminución del nivel de conciencia, vómitos, cefaleas o ataxia. Es probable que estos síntomas hayan quedado enmascarados dado el cuadro de progresión neurológica de la paciente. El tratamiento se basa en corregir los factores protrombóticos predisponentes.<sup>14</sup>

En lo que respecta al tratamiento con hidroxocobalamina, sigue siendo un interrogante las dosis y la frecuencia de administración. Se requieren más ensayos prospectivos para determinar el régimen óptimo y evaluar los efectos metabólicos y clínicos a largo plazo. Los trabajos prospectivos descritos sugieren que el uso de altas dosis de hidroxocobalamina parece seguro y puede mejorar no solo el control metabólico, sino también los síntomas neurológicos.<sup>10,11</sup>

Estas enfermedades se incluyen dentro de programas de pesquisa neonatal en otros países, lo que implicaría disminuir las demoras en el diagnóstico. Resaltamos la importancia de un diagnóstico temprano de este grupo de enfermedades y el tratamiento adecuado, para poder evitar/retrasar las complicaciones. Su diagnóstico es un desafío, ya que no presenta un cuadro clínico característico y sus manifestaciones pueden ser comunes a otras entidades más frecuentes.

Los errores congénitos del metabolismo pueden presentarse en cualquier etapa de la vida y con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, por lo que es fundamental mantener un alto índice de sospecha.

En la deficiencia de CblC, como queda demostrado en este informe, pueden aparecer complicaciones poco frecuentes que se relacionan con el mal control metabólico, por lo que se recomienda, frente a la aparición de signos neurológicos nuevos, realizar RMN cerebral con angiografía y medir los niveles de homocisteína como parte de los controles.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siic.salud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

## Bibliografía

1. Froese DS, Gravel RA. Genetic disorders of vitamin B12 metabolism: eight complementation groups – eight genes. *Expert Rev Mol Med* 12:e37, Nov 2010.
2. Mudd SH, Levy HL, Abeles RH, Jenedy JP Jr. A derangement in B 12 metabolism leading to homocystinemia, cystathioninemia and methylmalonic aciduria. *Biochem Biophys Res Commun* 35(1):121-126, 1969.
3. Weisfeld-Adams JD, Bender HA, Miley-Åkerstedt A, Frempong T, Schragar NL, Patel K, et al. Neurologic and neurodevelopmental phenotypes in young children with early-treated combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cobalamin C type. *Mol Genet Metab* 110(3):241-247, 2013.
4. Lerner-Ellis JP, Tirone JC, Pawelek PD, Doré C, Atkinson JL, Watkins D. Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type. *Nat Genet* 38(1):93-100, 2006.

5. Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI, Pletcher, Fenton WA, Seahore MR. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC). *J Inherit Metab Dis* 20(4):528-538, 1997.
6. Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 35(1):91-102, 2012.
7. Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment. *J Inherit Metab Dis* 34(1):127-135, 2011.
8. Fischer S, Huemer M, Baumgartner M, Deodato F, Ballhausen D, Boneh A, et al. Clinical presentation and outcome in a series of 88 patients with the cblC defect. *J Inherit Metab Dis* 37(5):831-840, 2014.
9. Van Hove JL, Van Damme-Lombaerts R, Grunewald S, Peters H, Van Damme B, Fryns JP, et al. Cobalamin disorder Cbl-C present-

- ting with late-onset thrombotic microangiopathy. *Am J Med Genet* 111(2):195-201, 2002.
10. Carrillo-Carrasco N, Sloan J, Valle D, Hamosh A, Venditti CP. Hydroxocobalamin dose escalation improves metabolic control in cblC. *J Inherit Metab Dis* 32(6):728-731, 2009.
  11. Matos IV, Castejón E, Meavilla S, O'Callaghan M, Garcia-Villoria J, López-Sala A, et al. Clinical and biochemical outcome after hydroxocobalamin dose escalation in a series of patients with cobalamin C deficiency. *Mol Genet Metab* 109:360-365, 2013.
  12. Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency *J Inherit Metab Dis* 40(1):21-48, 2017.
  13. Stam J. Thrombosis of the Cerebral Veins and Sinuses. *N Engl J Med* 352:1791-1798, 2005.
  14. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42(4):1158-1192, 2011.
  15. Goswami JN, Murthy TVSP, Singh D, Raj V. Cerebral sinovenous thrombosis in a child with homocystinuria. *Med J Armed Forces India* 71(Suppl 1):S39-42, 2015.
  16. Alehan F, Saygi S, Gedik S, Kayahan Ulu EM. Stroke in early childhood due to homocystinuria. *Pediatr Neurol* 43:294-296, 2010.
  17. Ruhoy IS, Merritt JL, II, Amlie-Lefond C. Cystathionine beta-synthase deficiency heralded by cerebral sinus venous thrombosis and stroke. *Pediatr Neurol* 50(1):108-111, 2014.
  18. Deschiens MA, Conard J, Horellou MH, Ameri A, Preter M, Chedru F, et al. Coagulation studies, factor V Leiden, and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 27(10):1724-1730, 1996.
  19. Kölker S, Sauer SW, Hoffmann GF, Müller I, Morath MA, Okun JG. Pathogenesis of CNS involvement in disorders of amino and organic acid metabolism. *J Inherit Metab Dis* 31(2):194-204, 2008.
  20. Papatheodorou L, Weiss N. Vascular oxidant stress and inflammation in hyperhomocysteinemia. *Antioxid Redox Signal* 9(11):1941-1958, 2007.
  21. Outinen PA, Sood SK, Pfeifer SI, Pamidi S, Podor TJ, Li J, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells. *Blood* 94(3):959-967, 1999.
  22. Geraghty MT, Perlman EJ, Martin LS, Hayflick SJ, Casella JF, Rosenblatt DS, et al. Cobalamin C defect associated with hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 120(6):934-937, 1992.
  23. Biancheri R, Cerone R, Schiaffino MC, Caruso U, Veneselli E, Perrone MV, et al. Cobalamin (Cbl) C/D deficiency: clinical, neurophysiological and neuroradiological findings in 14 cases. *Neuropediatrics* 32:14-22, 2001.
  24. Longo D, Fariello G, Dionisi-Vici C, Cannatà V, Boenzi S, Genovese E, et al. MRI and 1H-MRS findings in early-onset cobalamin C/D defect. *Neuropediatrics* 36(6):366-372, 2005.
  25. Ahrens-Nicklas RC, Whitaker AM, Kaplan P, Cuddapah S, Burfield J, Blair J, et al. Efficacy of early treatment in patients with cobalamin C disease identified by newborn screening: a 16-year experience. *Genet Med* 19(8):926-935, 2017.

**Información relevante**

## Deficiencia de cobalamina C de inicio temprano: presentación de caso clínico

### Respecto a la autora

**Verónica Bindi.** Médica asistente en el Servicio Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina (2016-). Beca de perfeccionamiento, Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan (2014-2016). Residencia en Clínica Pediátrica, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan (2010-2014). Publicaciones: Coautora del ToPS (Curso Virtual de Emergencias Metabólicas): Manejo Clínico Inicial del Paciente con Sospecha de Enfermedad Metabólica, Sociedad Argentina de Pediatría (2018).



### Respecto al artículo

Informamos un caso de deficiencia de cobalamina C en el que el inicio de los síntomas fue agudo, característica que no es frecuente en este tipo de enfermedades. La aparición de trombosis cerebral en casos de hiperhomocisteinemia está ampliamente descripto, sin embargo, en este grupo no surge como una complicación frecuente. El tratamiento oportuno y efectivo de las trombosis debe iniciarse ante la sospecha de su existencia por medio de imágenes del sistema nervioso central y de análisis de laboratorio.

### La autora pregunta

La aciduria metilmalónica combinada con homocistinuria tipo cobalamina C (CbIC) es un error congénito del metabolismo intracelular de la cobalamina, que se presenta con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Es el trastorno genético más frecuente del metabolismo intracelular de la vitamina B12, causado por mutaciones del gen *MMACHC* localizado en el cromosoma 1p34.1.

¿Cuáles son las características principales de la forma temprana de deficiencia de cobalamina C?

- A** Restricción/regresión del desarrollo, microcefalia, hipotonía, anormalidades hematológicas.
- B** Restricción/regresión del desarrollo, alteraciones psiquiátricas, degeneración medular.
- C** Leucoencefalopatía, eventos tromboembólicos.
- D** Eventos tromboembólicos (trombosis venosa recurrente, tromboembolismo pulmonar).
- E** Alteraciones oculares, restricción del desarrollo, trastornos psiquiátricos.

**Corrobre su respuesta:** [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/159788](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/159788)

### Palabras clave

deficiencia de cobalamina C, deficiencia de vitamina B12, hiperhomocisteinemia, trombosis venosa, tromboembolismo, acidemia metilmalónica, trombosis de senos venosos cerebrales

### *Keywords*

*cobalamin C deficiency, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia, venous thrombosis, thromboembolism, methylmalonic acidemia, cerebral venous sinus thrombosis*

### Cómo citar

Bindi V, Eiroa H, Rugilo C, Blanco Y. Deficiencia de cobalamina C de inicio temprano: presentación de caso clínico. *Salud i Ciencia* 23(6):536-42, Nov-Dic 2019.

### *How to cite*

*Bindi V, Eiroa H, Rugilo C, Blanco Y. Early onset cobalamin C deficiency: clinical case presentation. Salud i Ciencia* 23(6):536-42, Nov-Dic 2019.

### Orientación

Clínica

### Conexiones temáticas

